

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, КОМОРБИДНОЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Е. Е. Томина, О. Ю. Бычкова*

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

---

В амбулаторных условиях обследованы 99 пациентов в возрасте  $54,9 \pm 13,1$  лет с артериальной гипертензией (АГ), которые были разделены на две группы: основную (АГ, коморбидная с язвенной болезнью) и сравнения (изолированная АГ). У всех пациентов оценивали клинические признаки (возраст, степень и стадия АГ, стадия и функциональный класс сердечной недостаточности), спектральные показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), типы ортостатических реакций и суточных профилей артериального давления (АД). Определение прогностических критериев эффективного контроля АД по совокупности исследуемых показателей решалось с помощью построения уравнений разграничительных функций. Прогностически значимыми параметрами для эффективности контроля АД в группе коморбидной патологии явились возраст, общая мощность спектра и показатель симпатовагального баланса ВСР; в группе изолированной АГ – диастолическое АД, общая мощность спектра и показатель симпатовагального баланса ВСР. Наиболее весомым параметром, влияющим на эффективность контроля АД оказался показатель симпатовагального баланса ВСР, а наименее весомым – диастолическое АД.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, язвенная болезнь, коморбидность, эффективность контроля артериального давления

## ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЩО КОМОРБІДНА З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ

*О. Є. Томіна, О. Ю. Бичкова*

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

---

В амбулаторних умовах обстежено 99 пацієнтів у віці  $54,9 \pm 13,1$  років з артеріальною гіпертензією (АГ), які були розділені на дві групи: основну (АГ, що коморбідна з виразковою хворобою) та порівняння (ізолювана АГ). У всіх пацієнтів оцінювали клінічні ознаки (вік, ступінь і стадія АГ, стадія та функціональних клас серцевої недостатності), спектральні показники варіабельності серцевого ритму (ВСР), типи ортостатичних реакцій і добових профілів артеріального тиску (АТ). Визначення прогностичних критеріїв ефективного контролю АТ за сукупністю досліджуваних показників вирішувалося за допомогою побудови рівнянь розмежувальних функцій. Прогностично значущими параметрами для ефективності контролю АТ у групі коморбідної патології з'явилися вік, загальна потужність спектру і показник симпатовагальний балансу ВСР, у групі ізолюваної АГ – діастолічний АТ, загальна потужність спектру і показник симпатовагального балансу ВСР. Найбільш вагомим параметром, що впливає на ефективність контролю АТ виявився показник симпатовагального балансу ВСР, а найменш вагомим – діастолічний АТ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба, коморбідність, ефективність контролю артеріального тиску

## PREDICTING THE EFFICACY OF MONITORING BLOOD PRESSURE IN HYPERTENSION COMORBID WITH PEPTIC ULCER

*O. E. Tomina, O. Yu. Bichkova*

V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

---

In out-patient conditions patients with hypertension were investigated (n=99): of which the core group consisted of patients with hypertension (H) comorbid with peptic ulcer (PU) and the comparison group consisted of patients with isolated H. In all patients, assessed clinical features (age, level and stage of H, stage and functional class of heart failure), the spectral indices of heart rate variability (HRV), the types of orthostatic responses and circadian blood pressure. Determination of prognostic criteria for effective control of blood pressure in population studied parameters was solved by constructing the equations of dividing functions. Prognostically significant parameters for effective control of blood pressure in the group of comorbid disease were age, total power HRV and the index of sympathoparasympatetic balance, the group isolated H –

diastolic blood pressure, total power HRV and the index of sympathoparasympatetic balance. Most significant parameter influencing the efficacy of blood pressure control rate was sympathoparasympatetic balance HRV, and the least powerful – the diastolic blood pressure.

**KEY WORDS:** hypertension, peptic ulcer alisease, comorbidity, blood pressure control

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний (29,3% населения Украины), которое увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [1, 2]. Среди сопутствующих АГ заболеваний других классов, первые места по частоте занимают заболевания органов пищеварения (41,4%). Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки лидирует в структуре желудочно-кишечных заболеваний (18,5%) [2, 3]. Заболеваемость АГ в сочетании с ЯБ в популяции может достигать 15% [4]. Проблема коморбидности заболеваний является одной из наиболее значимых для современной медицины, при этом сфера коморбидности АГ и ЯБ остается малоизученной.

Неинвазивные методы исследования сердечно-сосудистой системы имеют высокую ценность для прогнозирования событий или эффективности терапии [5, 6, 7, 8]. В работах [5, 6] показана возможность прогнозирования восстановления синусового ритма при персистирующей фибрилляции предсердий с использованием технологии ВСП и исходных клинических признаков. Высокая прогностическая ценность изучения вариабельности ритма сердца и барорефлекторной чувствительности, оценка дисперсии и вариабельности интервала QT, альтерации зубца Т в прогнозировании внезапной коронарной смерти отмечается в [7, 8, 9].

Данных о прогнозировании эффективности контроля артериального давления (АД) при АГ, коморбидной с ЯБ, в зависимости от исходных ее клинических признаков (возраст пациентов, длительность заболевания, степень и стадия АГ, стадия и функциональный класс сердечной недостаточности), типов ортостатических реакций (ОР) и суточных профилей (СП) АД, спектральных показателей ВСП, нами найдено не было.

*Цель работы* – определение прогностических критериев для разработки предложений по повышению эффективности контроля АД при АГ, коморбидной с ЯБ, по совокупности исходных клинических признаков, типов ортостатических реакций и суточных профилей артериального давления, спектральных показателей ВСП.

Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы медицинского факультета Харьковского национального

университета имени В. Н. Каразина «Розробка і дослідження системи автоматичного управління варіабельністю серцевого ритму» № государственной регистрации 0109U000622, которая входит в координационный план приоритетных направлений научных исследований, утвержденных Министерством образования и науки Украины.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенное исследование были включены 99 пациентов, которые находились на амбулаторном лечении и были разделены на две группы: основную (АГ+ЯБ) и сравнения (АГ). Основную группу составили пациенты с АГ в сочетании с ЯБ (n=41), из них женщин – 34, мужчин – 7, средний возраст  $56 \pm 10$  лет. Из них 1 степень АГ была в 37%, 2 – в 53% и 3 – в 10% случаев, I стадия АГ – в 10%, II стадия АГ – в 90%. СН 0 стадии была у 29%, 1 – у 39%, 2а – у 32% пациентов. I и II функциональные классы (ФК) СН были в 34,1%, III ФК СН – в 2,4% случаев. Средняя продолжительность АГ составляла  $11 \pm 7,1$  лет, ЯБ –  $10 \pm 6,8$ . *Helicobacter Pylori* (Hр) – ассоциированная ЯБ – в 62% случаев. В группу сравнения вошли пациенты с изолированной АГ (n=58), из них женщин – 36, мужчин – 22, средний возраст  $63 \pm 10,3$  лет. Среди них АГ 1 степени была у 28% пациентов, 2 – у 53%, 3 – у 19%, АГ I стадии – у 14%, II стадии – у 86%. С 0 стадией СН был 41%, с 1 – 28%, со 2а – 31% пациентов. I ФК СН был в 29,3%, II – в 27,6% случаев, пациентов с III ФК СН не было. Средняя продолжительность АГ была  $9,1 \pm 5,9$  лет.

В исследование не были включены пациенты, у которых были зафиксированы следующие состояния: инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность IV функциональный класс, хроническая почечная недостаточность, хронические обструктивные заболевания легких, сахарный диабет и осложненные формы ЯБ (кровотечением, перфорацией, пенетрацией, малигнизацией).

Все исследования проводились в утренние часы. За сутки до визита пациенты не принимали кофе, крепкий чай, спиртные напитки и лекарственные препараты, за 30 минут до проведения обследования ограничивали физическую нагрузку. АД измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1—20 в положении сидя

после 3-5 минут отдыха пациента. Точность изменения АД – 1,0 мм рт. ст. Степень и стадию АГ устанавливали согласно Рекомендаций Ассоциации кардиологов Украины по профилактике и лечению артериальной гипертензии [10]. Для верификации ЯБ, согласно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або 12-палої кишки» (Приказ МЗ Украины № 271 от 13.06.2005), проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (Olympus GIF-E), щипцевая биопсия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим патоморфологическим исследованием [11]. Наличие *Helicobacter pylori* определяли с помощью быстрого уреазного теста (URE – Нр-тест, PLIVA-Lachema, Чехия) и гистологического метода (с окраской по Романовскому-Гимзе).

Для установления СП АД проводилось холтеровское мониторирование с использованием системы CardioSensBP. При суточном мониторировании АД (СМАД) давление измерялось с интервалом в 15 минут в дневные часы и 30 минут – в ночные, ЭКГ регистрировалась на всем протяжении записи. По данным СМАД выделяли следующие степени ночного снижения (СНС) систолического или диастолического АД: оптимальная СНС (дипперы,  $10\% < \text{СНС} < 20\%$ ), недостаточная (нон-дипперы,  $\text{СНС} < 10\%$ ), избыточная (овер-диппер,  $\text{СНС} > 20\%$ ) и чрезмерное повышение АД в ночные часы (найт-пиккеры,  $\text{СНС} < 0\%$ ). В соответствии с суточным профилем АД в основной группе и группе сравнения были выделены подгруппы: дипперы, нон-дипперы, овер-дипперы и найт-пиккеры.

Терапия АГ проводилась согласно протоколов МЗ Украины о предоставлении медицинской помощи больным с гипертонической болезнью I–II стадии [10]. Пациентам давались рекомендации в отношении диеты и модификации образа жизни. В качестве начальной терапии назначались ингибитор АПФ (лизиноприл 5-40 мг/сут) и/или тиазидный диуретик (гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут) и/или дигидропиридиновый

антагонист кальция длительного действия (амлодипин, 2,5-10 мг/сут).

Терапия ЯБ проводилась согласно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або 12-палої кишки» (Приказ МЗ Украины № 271 от 13.06.2005) [11], в соответствии с Маастрихскими соглашениями (2005) [12]. Пациентам с инфицированностью *Helicobacter pylori* назначалась «тройная схема» эрадикационной терапии (кларитромицин, амоксициллин, ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартных дозировках), при *Helicobacter pylori* неассоциированной ЯБ – ИПП, в стандартных дозировках.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием программы «Microsoft® Office Excel 2007» с вычислением среднего значения (М) и средней ошибки процента (Sp). Достоверности различий между группами определяли с использованием критерия Стьюдента, расчет показателей производился с помощью SPSS 10.0 для Windows. Прогностическую значимость показателей определяли методом дискриминантного анализа для исследованных групп пациентов ретроспективно, по результатам проведенной антигипертензивной терапии. С использованием критерия Фишера (F) из изученной совокупности признаков (возраста, давности заболевания АГ и ЯБ, степени и стадии АГ, стадии и функционального класса СН, типов ОР и СП САД и ДАД, спектральных показателей ВСР) выделяли статистически значимые показатели. Кроме того, вычисляли диапазон значений дискриминантной функции каждой из групп пациентов, определяли коэффициенты регрессии для каждого статистически значимого показателя с построением дискриминантной функции для прогноза эффективности контроля АД.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При АГ, коморбидной с ЯБ, средний возраст пациентов ниже, чем при изолированной АГ (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика АГ, коморбидной с ЯБ, и изолированной АГ

Клинические признаки		Группы пациентов (n=141)	
		Основная АГ+ЯБ (n=41)	Группа сравнения 1 АГ (n=58)
Возраст, лет±sd		56±10,0	63±10,3
Пол пациентов, % ±Sp	муж.	17±5,8	37,9±6,3
	жен.	83±5,8	62,1±6,3
Давность заболевания, лет±sd	АГ	11±7,0	9,1±8,1
	ЯБ	11±10,6	–
Степень АГ, %±Sp	1	37±7,5	28±5,9*
	2	53±7,8	53±6,5

	3	10±4,7	19±5,1*
Стадия АГ, %±Sp	I	10±4,7	15±4,5
	II	58±7,6	55±5,6
	III	32±7,1	30±5,4
Стадия СН, %±Sp	0	29±7,1	43±6,4*+
	I	39±7,6 <sup>+</sup>	27±5,9*
	2A	32±7,2	30±6,0
ФК СН, %±Sp	I	34,1±5,4	29,3±4,9
	II	34,1±5,4	27,6±5,8*
	III	2,4±1,5 <sup>+</sup>	–
Нр-ассоциированная ЯБ, %±Sp		65±9,9	–

Примечание:

\* – p<0,05 – достоверность отличий между группами;

+ – p<0,05 – достоверность отличий внутри группы.

Женщины преобладали как при АГ, коморбидной с ЯБ, так и при изолированной АГ. Различий между группами и подгруппами по давности заболеваний не обнаружено ( $P>0,05$ ). При АГ, коморбидной с ЯБ, как и при изолированной АГ, преобладающей была 2 степень АГ. Следующей по частоте встречаемости была АГ степени I, более частая при коморбидности патологии, чем при изолированной АГ ( $p<0,05$ ). Степень 3 АГ более часто встречалась при изолированной АГ ( $p<0,05$ ). При АГ, коморбидной с ЯБ, статистически незначимо чаще встречалась стадия I СН и реже – стадии 0 и II А, тогда как при изолированной АГ более частой была стадия 0 СН и реже встречались стадии I и II А. При коморбидности АГ и ЯБ одинаково чаще встречались ФК I и II СН, реже – III. При изолированной АГ более частым был ФК I СН, чем II, а III – отсутствовал. При АГ, коморбидной с ЯБ, частота встречаемости *Helicobacter pylori* была меньше, чем при изолированной ЯБ ( $P<0,05$ ).

Для решения поставленной задачи выпол-

нен дискриминантный анализ с выделением значимых клинических признаков, типов ортостатических реакций и суточных профилей, спектральных показателей ВСП в сравниваемых группах пациентов с изолированной АГ и в коморбидности с ЯБ. В табл. 2 продемонстрированы вычисленные и критические значения F с помощью дискриминантного анализа для совокупности клинических параметров и показателей ВСП в исследуемых группах пациентов. Среди исследуемых клинических признаков и значений, статистически значимыми показателями явились возраст, ДАД, ТР и LF/HF ВСП.

Наиболее высокие значения F показала ТР ВСП с высокой степенью достоверности в группе с АГ, коморбидной с ЯБ, наиболее низкие значения F показало LF/HF в обеих группах.

Коэффициенты уравнений разграничительных функций, вычисленные с помощью дискриминантного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 2

**Вычисленные и критические значения критерия Фишера для совокупности клинических параметров и спектральных показателей ВСП**

Клинические признаки, параметры ВСП	Группы			
	АГ+ЯБ		АГ	
	Значения критерия F			
	Вычис- ленный	Крити- ческий	Вычис- ленный	Крити- ческий
Возраст	8.41*	3.02	1,79	2.50
Давность, АГ	1.56	3.13	1,76	2.50
Давность, ЯБ	1.05	3.02	-	-
АГ, степень	1.15	3.13	1.54	2.72
АГ, стадия	1.51	3.13	1.02	2.50
ХСН, стадия	1.35	3.02	1.22	2.72
ХСН, ФК	1.21	3.02	1.22	2.72
САД, мм рт. ст.	1.86	3.02	2.10	2.72
ДАД, мм рт. ст.	2.34	3.02	4.60*	2.72
ОР САД	1.02	3.13	2.21	2.72
ОР ДАД	1.24	3.02	1.43	2.72
СП САД	1.23	3.02	1.94	2.72
СП ДАД	1.82	3.02	1.11	2.72
ТР, мс <sup>2</sup>	19.00*	3.13	4.84*	2. 50
LF/HF, безр.	3.22*	3.02	3.01*	2.50
Нр-инфицированность	1.32	3.02	-	-

Примечание:

\* – указывает на статистическую значимость при дискриминации каждого из клинических и функциональных признаков в сравниваемых группах

Таблица 3

**Коэффициенты уравнений разграничительных функций для прогнозирования эффективности контроля АД у пациентов с изолированной АГ и коморбидной с ЯБ**

Группы пациентов	Коэффициенты уравнений линейной регрессии разграничительных функций			
	$b_1$ (возраст)	$b_2$ (ДАД)	$b_3$ (ТР)	$b_4$ (LF/HF)
АГ+ЯБ	$1,5 \times 10^{-3}$	–	$8,7 \times 10^{-6}$	$-1,0 \times 10^{-3}$
АГ	–	$-9,8 \times 10^{-4}$	$-3,5 \times 10^{-5}$	$1,9 \times 10^{-2}$

Коэффициенты уравнений для спектральных показателей ВСП отличны от нуля в двух уравнениях, для других показателей – в одном из двух. Наиболее существенные значения коэффициента для спектральных показателей ВСП явились в группе АГ.

Уравнения разграничительных функций в общем виде для групп АГ+ЯБ и АГ:

$$K_i = \sum_j b_{ij} \cdot X_{ij},$$

где  $K_i$  – значение дискриминантной функции,  $b_{ij}$  – коэффициенты уравнений линейной регрессии разграничительных функций (см. табл.).

Уравнения разграничительных функций в развернутом виде:

– уравнение для группы пациентов АГ+ЯБ:

$$K_1 = 1,5 \times 10^{-3} \cdot \text{возраст} + 8,7 \times 10^{-6} \cdot \text{ТР} - 1,0 \times 10^{-3} \cdot \text{LF/HF};$$

– уравнение для группы пациентов АГ:

$$K_2 = -9,8 \times 10^{-4} \cdot \text{ДАД} + -3,5 \times 10^{-5} \cdot \text{ТР} - 1,9 \times 10^{-2} \cdot \text{LF/HF},$$

где ДАД – диастолическое артериальное давление, ТР – общая мощность спектра ВСП, LF/HF – соотношение симпатовагального баланса.

Коэффициенты в разграничительных уравнениях поставлены в порядке их уменьшения.

Наши результаты выявили значение возраста и диастолического давления в эффективности лечения пациентов с АГ. Полученные нами данные о значении спектральных показателей ВСП (ТР и LF/HF) в прогнозировании эффективности контроля АД соответствуют работам о значении нейровегетативного дисбаланса в форми-

ровании АГ [13, 14, 15] о прогностической ценности этого неинвазивного метода в кардиологии [5, 6, 7, 8, 9].

## ВЫВОДЫ

1. Построение разграничительных функций позволяет планировать и прогнозировать эффективный контроль артериального давления при артериальной гипертензии, коморбидной с язвенной болезнью.
2. Определение прогностических критериев эффективного контроля артериального давления при артериальной гипертензии, коморбидной с язвенной болезнью, по совокупности исходных клинических признаков, показателей ВСП решается с помощью построения уравнений разграничительных функций.
3. Прогностически значимыми параметрами для эффективности контроля артериального давления, вошедшими в уравнения разграничительных функций, явились в группе коморбидной патологии – возраст, общая мощность и соотношение симпатовагального баланса; в группе изолированной артериальной гипертензии – диастолическое артериальное давление, общая мощность и соотношение симпатовагального баланса.
4. Наиболее весомым параметрами, влияющими на результаты контроля АД является LF/HF, а наименее – ДАД и возраст.

Полученные результаты показывают целесообразность дальнейшего использования технологии ВСП для улучшения качества прогнозирования и оптимизации терапии пациентов с АГ, коморбидной с ЯБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горбась І. М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / Горбась І. М. // Здоров'я України. – 2007. – № 21. – С. 62-63.
2. Хвороби системи кровообігу: динаміка і аналіз / [Манойленко Т. С., Прокопишин О. І., Ревенько І. Л.], під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К. : «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска», 2008. – С.38-47. – (Аналітично-статистичний посібник).
3. Голубчиков М. В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М. В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С.17-20.
4. Смирнов Ю. В. Эпидемиологические аспекты сочетания артериальной гипертензии и язвенной болезни / Ю. В. Смирнов, В. Н. Ослопов, И. Л. Билич, В. Д. Менделевич // Терапевт. арх. – 1990. – № 2. – С. 48-50.

5. Мартимьянова Л. А., Лысенко Н. В., Бычкова О. Ю., Макиенко Н. В. Прогностическая значимость показателей variability сердечного ритма при персистирующей фибрилляции предсердий // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 3-4. – С. 58-61.
6. Folkerling J. R., Crijns H. J. G. M., Van Veldhuisen D. J. Prognosis of Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109 (2). – P. 11-12.
7. Hon E. H., Lee S. T. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1965. 87 : 814-26.
8. Maemura K. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases / K. Maemura, N. Takeda, R. Nagai // *J Pharmacol Sci.* – 2007, Vol. 103. – P. 134-138.
9. Сычев О. С. Прогнозирование внезапной кардиальной смерти у больных, перенесших прогрессирующую стенокардию / Сычев О. С., Малидзе Д. Т., Чубучный В. Н., Гетьман Т. В., Епанчинцева О. А. // Український кардіологічний журнал. – 2000. – № 4. – С. 33-38.
10. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Міністерство охорони здоров'я України // *Здоров'я України*. – 2008. – С. 6-7.
11. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або 12-палої кишки – наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271.
12. Malfertheiner P. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht III Consensus Report // P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'morain [et al.] // *Gut*. – 2007. – Vol. 56(6). – P. 772-781.
13. Яблучанский Н. И. Исследуем регуляторные процессы / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева и др. – Донецк : ЧП Бугасова, 2005. – 196 с.
14. Acampa M. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertensives / M. Acampa, M. Franchi, F. Guideri [et al.] // *Auton Neurosci.* – 2008. – Vol. 31. – P. 663-684.
15. Kiser K. Father Time / Kim Kiser // *Minn Med.* – 2005. – Vol. 88 (11). – P. 26-30.